Lane Medical Library

# Das Glycogen

in

# normalen und pathologischen Epithelien.

## Inaugural-Dissertation

der

**hohen medicinischen Facultät zu Bern zur Erlangung der Doctorwürde vorgelegt**

von

**Alexander Schiele**

aus Zürich.

Von der Fakultät zum Druck genehmigt auf Antrag von Prof. Langhans.

Bern, den 28. April 1880.

Der Dekan: Prof. Langhans.

# Das Glycogen

in

# normalen und pathologischen Epithelien.

## Inaugural-Dissertation

der

**hohen medicinischen Facultät zu Bern zur Erlangung der Doctorwürde vorgelegt**

von

**Alexander Schiele**

aus Zürich.

Von der Fakultät zum Druck genehmigt auf Antrag von Prof. Langhans.

Bern, den 28. April 1880.

Der Dekan: Prof. Langhans.

Aus dem pathologischen Institute des Herrn Prof. Langhans in Bern.

Das Glycogen wurde zuerst in der Leber entdeckt, und zwar von Cl. Bernard im Jahre 1856 und etwas später von Hensen. Ausser in der Leber, hat Cl. Bernard das Glycogen als konstanten Bestandtheil in den Zotten des Chorion und in den embryonalen Geweben, wie in der Lunge, den Knorpeln, der Epidermis und in den Muskeln nachgewiesen. Ferner hat derselbe Forscher erkannt, dass bei der Bebrütung des Hühnereies die Zellen der sich entwickelnden Anlage des Embryo Glycogen enthalten. Nachgewiesen wurde es dann noch von Hoppe-Seiler in farblosen Blutkörperchen, dagegen nicht in ausgebildeten bewegungslosen Eiterkörperchen, ebenso in einer ganz frischen Papillomgeschwulst. Kühne hat gleichfalls in neugebildeten pathologischen Geweben Glycogen gefunden, und ausserdem in den Lungen bei einigen Fällen von Pneumonie und Phthise. — Erwähnen will ich noch, dass das Glycogen in der Leber der Säugethiere, Vögel, Fische, Reptilien, Mollusken und Crustaceen zu finden ist; ferner, dass es sich anhäuft in den in absoluter Ruhe sich befindenden Muskeln und bei einigen Thieren während ihres Winterschlafes. Soweit über den rein chemischen Nachweis des Glycogens. —

Microchemisch wurde diese Substanz bis jetzt in folgenden Geweben nachgewiesen und ausführlich beschrieben: in der Leber und Placenta des Kaninchens, in den Knorpeln des Menschen, gleichwie in den Zellen der Chorda dorsalis bei menschlichen Embryonen, Petromyzon und Rana.

Ranvier erwähnt in seinem Traité technique d'histologie vorüberübergehend des Mahagonibraun (brun-acajou), als Reaction der Glycogensubstanz, in den Cancroiden, in den Muskeln und Epidermiszellen des menschlichen Embryo, wie

auch in den Epithelien thierischer Embryonen, ohne dass er hier speciell auf das Nähere des Verhaltens der Substanz selbst eintritt; — in dem Muskel-Primitivbündel des Embryo, soll diesem Autor nach, wie auch schon Rouget vermuthet, die Glycogensubstanz in der centralen granulirten Protoplasmasubstanz auftreten und nach längerem Einwirken einer starken Jodlösung, sehe man die Mahagonibraun gefärbte Substanz des Glycogens durch die periphere, quergestreifte Schicht nach Aussen diffundiren. —

Um die Anwesenheit des Glycogens in den obengenannten Geweben nachzuweisen, wurden von den verschiedenen Forschern seit Cl. Bernard, der zuerst das Jod in die Chemie als Reagens auf Glycogen eingeführt hat, mehr oder weniger schwache Jodlösungen angewandt. —

Wir wollen nun in Kürze den näheren mikroskopischen Befund der verschiedenen Erscheinungsformen der Glycogensubstanz in den einzelnen, bis jetzt beschriebenen glycogenhaltigen Geweben hier wiedergeben.

Was den mikro-chemischen Nachweis des Glycogens in der Leber des Kaninchens anlangt, so wurde derselbe geliefert von Bock und Hoffmann in ihrer Abhandlung: „Ueber das mikro-chemische Verhalten der Leberzellen". Schon im Jahre 1859 beschäftigte sich Schiff mit diesem Gegenstande; er unterschied in den Leberzellen zwei Arten von sehr feinen Körnchen: „Die eine Art dunkelrandig, stark glänzend, die andere Art bedeutend kleiner, blassrandig und dicht gedrängt, die Zelle ganz erfüllend. Diese letzteren blassen Körnchen hielt Schiff für Glycogen." — Dem entgegen traten die genannten Autoren und bewiesen mikroskopisch und chemisch, dass die blassrandigen Körnchen nicht Glycogen seien, sondern dass das Glycogen sich in Form einer „amorphen, zwischen den hellen Körnchen des Zellinhaltes eingelagerten Masse" darstelle, welche bei Anwendung von sehr verdünnter Jodjodkaliumlösung sich dunkelbraun färbe. Diese dunkelbraune Färbung tritt meist um den Kern ringförmig auf, wodurch der Kern selbst sehr schön hell hervorsticht. —

Die genauere Kenntniss der Art und Weise des Auftretens der Glycogensubstanz in den Knorpelzellen verdanken

wir Neumann. Wie Neumann, so auch Ranvier haben es als eine Eigenthümlichkeit der Knorpelzellen hervorgehoben, dass dieselben unter den Einwirkungen von Jodlösungen eine rothbraune (mahagonibraune) Färbung annehmen, und speciell Ranvier hat diese Färbung auf die Anwesenheit von Glycogen bezogen. Neumann bezeichnet das Glycogen in seiner Arbeit „die Jod-Reaction der Knorpel- und Chorda-Zellen" als eine Substanz von homogener und hyaliner Beschaffenheit, und von höchstwahrscheinlich zähflüssiger Consistenz, welche entweder nur einzelne Theile der Zelle einnimmt, oder diffus über die ganze Zelle verbreitet ist. Bisweilen erscheint die Substanz in einzelnen Tropfen im Inneren der Zellen oder an ihrer Peripherie angesammelt; andere Zellen erscheinen von ihr grösstentheils oder vollständig umflossen. Auch trifft man hie und da Zellen, welche sich als durchweg dunkelrothbraun gefärbte, glänzende Klümpchen ohne sichtbaren Kern darstellen. Das Glycogen, resp. dessen Reaction soll schon im Embryo auftreten und sich während des ganzen Lebens erhalten. Neumann hat die Reaction nicht nur im Hyalinknorpel angetroffen, sondern auch in den zelligen Elementen des Faser- und Netzknorpels und desgleichen in den grossen sternförmigen Zellen in dem Knorpelgewebe gewisser Enchondrome. Die Zellen der Chorda dorsalis besitzen nach Neumann gleichfalls Glycogen; bei der Einwirkung einer Jodlösung sah er die ganze Substanz der Zellen eine gleichmässige jodrothe Farbe annehmen, nur die dicke Membran und der Kern nahmen an dieser nicht Theil. —

Betreffs der Glycogensubstanz in der Placenta des Kaninchens, war Cl. Bernard der erste, der die Anwesenheit jener in dieser nachwies. Godet blieb es vorbehalten, in seinen „Recherches sur la structure intime du Placenta du Lapin" (Diss. inaug. Bern 1877) den mikrochemischen Nachweis der uns hier beschäftigenden Substanz ausführlich darzulegen. —

Nach Godet ist die Substanz von solider Consistenz und erscheint meist nur an den entsprechenden Stellen der von ihm beschriebenen Zellen und Alveolen der „Basalplatte" der Placenta, und zwar vorzugsweise in Gestalt von mehr oder weniger scharf markirten Halbmonden; die Convexität dieser

entspricht dem Rande der Zelle, während die Concavität gegen die freie Zellensubstanz gerichtet ist. Die Hörner der Halbmonde sind um so schmäler und spitziger zulaufend, je weniger breit die letzteren selbst sich darstellten; zuweilen begegnen sich die Spitzen der Hörner an der dem Sitze der Glycogenmasse entgegengesetzten Seite und fliessen so zusammen. Hie und da sah man die Zelle fast vollständig von der homogenen und das Licht stark brechenden Substanz erfüllt; auch in Gestalt von Tropfen trat das Glycogen auf. Die Angabe Cl. Bernards, dass die durch Jod bewirkte weinrothe Farbe des Glycogens beim Erwärmen verschwinde, beim Erkalten wieder auftrete, hat Godet, an mikroskopischen Präparaten das Experiment wiederholend, bestätigt gefunden. —

Endlich will ich hier zwei Beobachtungen von Hrn. Prof. Langhans anreihen, die den nächsten Anstoss zu der hier vorliegenden Arbeit abgegeben haben. „In einem krebsig entarteten Leistenhoden fand sich am unteren Ende neben einem grösseren, gelbbräunlichen, hodenähnlichen Körper eine zweite, etwas kleinere rundliche Partie, durch eine fibröse Kapsel abgegrenzt, welche ebenso, wie die ganze übrige Geschwulst, einen deutlichen alveolären Bau hatte, deren Zellen sich aber wesentlich von den einförmig polyedrischen, grossen, protoplasmareichen Zellen der andern Partieen unterschieden. Allerdings war ihre Form nicht mehr mit voller Sicherheit festzustellen, da die Erhärtung in chromsaurem Kali und Spiritus eine vollständige Isoletive derselben hinderte. Jedoch lässt sich wenigstens so viel erkennen, dass Zellen von zweierlei Formen sich vorfinden, welche mit den normalen Zellen der funktionirenden Samenkanälchen in nächster Beziehung zu bringen sind. Neben grossen, runden, manchmal sogar etwas eckigen Zellen sieht man andere von annähernd cylindrischer Gestalt, die namentlich im isolirten Zustande niemals vollständig zu erhalten sind. Sie haben eine breite Fussplatte und einen ebenso breiten kernhaltigen Theil; beide sind durch ein längeres Zwischenstück mit stark concaven Seitenflächen verbunden, welches in der Breite sehr wechselt, aber immer schmäler ist, wie jene beiden. Jenseits des Kerns sind sie immer abgebrochen, wenigstens lässt sich die unregelmässig zackige

Grenzfläche des bald kürzeren, bald längeren Stückchens Protoplasma, das über den Kern hinausreicht, kaum anders denn als Rissfläche auffassen. Es leuchtet sofort ein, dass diese beiden Formen mit dem normalen Inhalt der Samenkanälchen die grösste Aehnlichkeit haben; die letztere würde den „Spermatoblasten" entsprechen, die erstere den mehr rundlichen Zellen, welche Ebner als eingewandert ansieht. Indess zeigen die Kerne nicht die Verschiedenheiten, wie die der normalen Zellen; sie sind zwar von verschiedener Grösse und können einen Durchmesser von 0,014 Mm. erreichen; doch haben sie alle einen hellen Inhalt mit einem grossen Kernkörperchen; grobkörnige Kerne fehlen; es gleichen daher sämmtliche Kerne denen der „Spermatoblasten". Neben diesen sonderbaren Zellformen, bei völlig krebsiger Anordnung des Stroma, fielen ferner eigenthümlich glänzende, homogene, halbmondförmige Gebilde auf, welche ganz den von Godet in der Kaninchenplacenta beschriebenen gleichen, und durch mikrochemische Reaction sich als Glycogen erwiesen. Sie liegen in den runden Zellen, mit der convexen Seite dem Zellrand an, mit der concaven etwas verwaschenen Fläche nach dem sehr blassen, feinkörnigen Protoplasma hin. Ausserdem finden sich noch kleinere Kugeln, oft von dem Kern an einer Seite eingedrückt, und so sich der Halbmondform nähernd. Dass auch die den „Spermatoblasten" ähnliche Zellen Glycogen enthalten, konnte nicht nachgewiesen werden. Die zweite Beobachtung betrifft eine Excrescenz der weiblichen Harnröhre, ein plattes, hahnenkammförmiges Gebilde von 4 Mm. Höhe und $1^1/_2$ Mm. Dicke. Von dem centralen, zell- und gefässreichen Stroma gehen zahlreiche Papillen ab, welche die tieferen Schichten des dicken Epithellagers in breite Zapfen von rundlich bauchiger Gestalt abtheilen. In diesen findet sich vorzugsweise das Glycogen, und zwar in der gleichen Weise, wie dies in den folgenden Seiten von den geschichteten Schleimhautepithelien überhaupt geschildert wird. —

Nachdem ich somit das Wesentlichste über das bis jetzt bekannte Verhalten und Vorkommen des Glycogens vorausgeschickt habe, gehe ich zu meinen eigenen Ergebnissen hinsichtlich dieser Substanz in den geschichteten Pflasterepithelien

normaler Schleimhäute und pathologischer Gewebe, resp. der Cancroide über.

Ueberall, wo wir dem Glycogen begegnen, sei es in Form von Tropfen oder in anderer Gestalt, bietet es uns, um mit Neumann zu sprechen, „denselben Charakter einer homogenen, hyalinglänzenden Masse, von höchst wahrscheinlich zähflüssiger Consistenz dar.“ Dem Aussehen nach hat unsere Substanz grosse Aehnlichkeit mit Fett, womit sie wohl auch oft verwechselt wurde. Bei näherer Betrachtung jedoch ergibt sich, dass sie sich, im Verhältniss zum Fett, durch ein geringeres Lichtbrechungsvermögen, weniger dunkelrandige Contouren (bei durchfallendem Lichte), matteren Glanz und zähflüssigere Consistenz auszeichnet. Gegen die Auffassung von Godet, dass die Glycogensubstanz von solider Beschaffenheit sei, spricht der Umstand, dass sie oft in Tropfenform auftritt. Anderseits ist sie nicht so flüssig, wie z. B. das Fett, denn wenn man beispielsweise aus den Zellen befreite rhombenförmige Glycogenpartikelchen in der umgebenden Flüssigkeit schwimmen oder rollen lässt, so bemerkt man keine Formveränderungen; damit ist aber nicht gesagt, dass sich solche, resp. Umgestaltungen zu kugligen Formen, zu Tropfen allmälig nicht einstellen könnten. Zieh' ich aus All' dem Gesagten einen Schluss, so glaube ich auf eine stark zähflüssige Beschaffenheit des Glycogens schliessen zu dürfen. So viel über die Consistenz der Glycogensubstanz.

Um die Existenz derselben in den geschichteten Epithelien normaler und pathologischer Gewebe nachzuweisen, habe ich nach dem Vorgange oben genannter Autoren stark verdünnte Jodlösungen angewandt, und bei Anwesenheit der Substanz eine mahagonibraune (Ranvier) oder weinrothe Färbung erhalten. War das betreffende Gewebe sehr reich an Glycogen, so nahmen feine mikroskopische Schnitte desselben, bald nach ihrer Suspendirung in die erwähnte Lösung, ein dem freien Auge sichtbares braunes bis schwarzes Colorit an. Blieben solche Schnitte längere Zeit in der Lösung liegen, so verschwand zuletzt die braune, resp. schwarze Färbung, da das Glycogen, nach Verflüchtigung des Jods, sich in der wässrigen Flüssigkeit aufgelöst hatte. —

In welchen normalen Schleimhäuten tritt nun das Glycogen auf? In denen der Lippe, Mundhöhle, Zunge, Rachenhöhle, Speiseröhre, Vagina, Portio vaginalis uteri und bei Neugeborenen in der des canalis cervicis uteri. Also überall da, wo ein stark geschichtetes Pflasterepitheleum existirt; ein mässig geschichtetes, wie das z. B. der Cornea, oder noch schwächer geschichtetes, wie das der Harnwerkzeuge, zeigt keine Spur von Reaction. Das sog. Uebergangsepithel oder das Cylinderepithel, sei dieses ein einfaches oder flimmerndes, schliesst von vornherein die Anwesenheit des Glycogens aus.

Um die Art des Auftretens der Glycogenmasse in den aufgezählten Schleimhäuten zu charakterisiren, wähle ich die Vaginalschleimhaut einer Erwachsenen, weil hier das Glycogen oft in einer ganz kolossalen Menge auftritt. Erhärten wir ein Stück Vaginalschleimhaut zuerst in chromsaurem Kali und dann im Spiritus, und machen alsdann davon feine Schnitte, so treten uns, bei schwachen Vergrösserungen betrachtet, am glykogenhaltigen Epithelium dunkle, fast schwärzliche Stellen entgegen, die der Anwesenheit zahlloser mehr oder minder grosser Tröpfchen — Glycogentröpfchen — in den Zellen entsprechen. Die Eigenthümlichkeiten der Erscheinungsformen des Glycogens lassen sich erst bei Anwendung des Reagens, des Jods gut studiren. Vor Allem fällt uns auf an Dickenschnitten der Schleimhaut, dass die weinroth gefärbte Substanz meist die unteren, gegen die Submucose hin gerichteten Theile der Zellen einnimmt; seltener ist das Glycogen auf die seitlichen Theile beschränkt, — ist dies aber der Fall, dann nur an den entsprechenden Seiten der Zellen. In unserer Schleimhaut kommt das Glycogen am häufigsten in Form von Tropfen vor; wenn auch die Tropfen gewöhnlich nur die unteren Abschnitte der Zellen einnehmen, wie dies für das Glycogen im Allgemeinen gilt, so sehen wir doch auch Zellen, welche ein einziger grosser oder mehrere kleinere Tropfen fast vollständig ausfüllen; dann kommen Zellen vor, deren Inhalt aus zahllosen kleinsten, oft mit Immersions - Linsen kaum sichtbaren Tröpfchen besteht. Ferner trifft man Zellen an, in denen die Glycogen-

Tropfen auf die Umgebung des Kerns beschränkt sind, oft den letzteren vollständig verdeckend; bisweilen sah ich die Substanz in Hufeisenform oder ringförmig den Kern umklammern, und sonst das übrige Protoylasma ganz frei von Glycogen. Bestand die Zelle fast nur aus einem einzigen, vorleuchtenden. grossen Tropfen, dann sah jene in Folge der Reaction tief braunroth, ja fast schwarz aus. — Neben der in Tropfen ist eine gleich häufige Erscheinungsform des Glycogen die in „Halbmonden". Dass die zähflüssige Glycogenmasse auf Querschnitten den Anblick von Halbmonden gewährt, rührt davon her, dass jene, wie schon erwähnt, die unteren Theile der Zellen einnimmt und den Wandungen dieser sich anpasst; ihren convexen Rand also richten die Halbmonde nach unten, gegen die Submucosa, ihren concaven oder geradlienigen Rand nach oben, gegen das Protoplasma hin. Bald stellt sich nun der obere Rand als eine scharf markirte, schwärzliche Linie dar, bald sehen wir statt dessen das Glycogen sich allmälig in der übrigen, freien Zellensubstanz verlieren. Doch nicht immer hat man solch ausgesprochene Halbmonde vor sich; die obere Begrenzung nimmt zuweilen eine wellenförmige Gestalt an, oder es erhält die ganze Masse von oben her Einrisse, welche letzteren jene in eine Menge kleinerer und grösserer Partikelchen zerfallen lassen. Hie und da trifft man ganze Zellpartieen an, wo der untere Abschnitt der Zellen, an Querschnitten gesehen, von der Glycogensubstanz halbmondförmig eingenommen ist, wobei die „Halbmonde" nach oben hin keine scharfe Begrenzung zeigen, während der obere Theil des Zellprotoplasmas zählreiche Glycogentropfen in sich schliesst — nie kommt das umgekehrte Verhältniss vor. —

In welcher Weise vertheilt sich nun die Glycogensubstanz auf die einzelnen Epithelialschichten der Schleimhaut? Hier springt uns nun vor Allem der Thatbestand in die Augen, dass sowohl in der uns hier beschäftigenden Schleimhaut, als auch in den übrigen glycogenhaltigen Schleimhäuten die mittleren Zellschichten des Epitheliums am glycogenreichsten sind. Je tiefer wir zum faserigen Schleimhautgewebe herabsteigen, um so mehr schwindet das Glycogen, so dass in den untersten 3—6 Lagen kleiner Zellen von der

Substanz nichts mehr zu bemerken ist. Das Gleiche gilt für die Richtung gegen die Papillen hin; die die Papillen unmittelbar bedeckenden Zelllagen, sammt der Zylinderzellenschicht, entbehren des Glycogens. Auch nach oben, gegen die freie Oberfläche hin, wo die Zellen immer schmäler und breiter werden, nimmt der Gehalt der Zellschichten an Glycogen allmälig ab; jedoch nicht immer, zuweilen enthalten die obersten Schichten so viel Glycogen, dass dieselben, bei schwacher Vergrösserung, als eine fast schwarze Zone erscheinen. In der Vaginalschleimhaut tritt, wie schon früher erwähnt, das Glycogen meistens nur in Form von Tropfen auf und zwar in allen Schichten des Epitheliums (ausgenommen die ganz untersten); in wenigen Fällen sehen wir die „Halbmonde" die Tropfen ganz verdrängen und in noch anderen Fällen in den oberen Zelllagen oft zerklüftete „Halbmonde" und in den unteren wiederum Tropfen. Die übrigen glycogenhaltigen Schleimhäute variiren in ihren Erscheinungsformen des Glycogens ausserordentlich.

Nachdem ich so im Allgemeinen die Schleimhäute betreffs der Glycogensubstanz charakterisirt habe, gehe ich zu den Besonderheiten jener über.

Was die Lippe betrifft, so enthält nicht nur die Schleimhaut, sondern auch das Lippenroth derselben Glycogen; sowohl das stratum corneum, als auch das stratum Malpighii des Lippenrothes zeigt die Reaction, und zwar erhält sich dieselbe bis fast an die Grenze des Lippenrothes und der Cutis; gegen die Schleimhaut wird das stratum Malpighii immer mächtiger und zugleich tritt auch das Glycogen massenhafter auf.

Im Epithel des weichen Gaumens, des Zäpfchens und der Rachenhöhle ist im Verhältniss zu dem der Wangen-Schleimhaut und Zunge wenig Glycogen, dagegen zeichnet sich das stark geschichtete Pflasterepithel der Speiseröhre durch einen grossen Glycogenreichthum aus. Hinsichtlich der Schleimhaut der Vaginalportion ist zu bemerken, dass, je weiter sich die Pflasterepitheliumschicht vom äusseren Muttermunde entfernt, um so mehrschichtiger sie wird und das Glycogen auch daher in derselben stärker auftritt.

Bis jetzt sprachen wir nur von Schleimhäuten Erwachsener. Bei jüngeren Individuen, wie auch bei Neugeborenen fand ich die gleichen Verhältnisse, nur dass mit abnehmendem Alter die Massenhaftigkeit des Glycogens im Allgemeinen zunimmt, so dass bei Neugebornen z. B. die Epithelialzellen der Vaginalschleimhaut von mehr oder weniger grossen Glycogentropfen ganz erfüllt sind und bei längerer Einwirkung einer schwachen Jodlösung tief braunroth, mahagonibraun erscheinen. Bei der Untersuchung der Scheide eines neugebornen Mädchens auf Glycogen stiess ich auf folgende Verhältnisse: Etwa im oberen Drittel der im chromsauren Kali und Weingeist erhärteten Vagina, sah man an Querschnitten, schon mit freiem Auge, gelbliche, verschiedenartig gestaltete Flecke, deren Zusammenhang mit der Vaginaloberfläche oft unterbrochen war; mikroskopisch untersucht, stellte sich heraus, dass diese Stellen Lumina von Schläuchen entsprechen, die mit geschichtetem Pflasterepithel ausgekleidet, sich von der freien Vaginaloberfläche in die Tiefe der Mucosa senkten. Bei Jodeinwirkung nun, liess sich in jenem Schlauchepithel ein ebenso starker Glycogengehalt konstatiren, wie in den Epithelialmassen der Vagina selbst. — Erwähnen will ich noch, dass, je höher gegen das Scheidengewölbe, um so mehr die unterhalb des Plattenepitheliums gelegenen Schleimhautpapillen an Grösse und Mannigfaltigkeit zunahmen. — Ferner fand ich an zwei Uterusprăparaten von Neugebornen, dass das hier im canalis cervicis uteri vorkommende und bis ungefähr zur Höhe der hinteren Vaginalportionwand reichende geschichtete Pflasterepithel ziemlich viel Glycogen enthalte; am orif. ext. uteri ist der Glycogenreichthum ein sehr grosser, je höher wir aber im Cervixcanal steigen, um so dünnschichtiger wird das Epithelium und demgemäss das letztere auch um so ärmer an der Substanz, bis endlich da, wo das Zylindepithel das Plattenepithel anfängt zu vertreten, das Glycogen vollständig verschwindet. In den mit Zylinderepithel bekleideten drüsenartigen Gebilden des Cervix konnte ich keine Reaction wahrnehmen. — Bei Erwachsenen enthält die Epitheliumschicht des canalis cervicis kein Glycogen, weil dort das bekleidende Zylinder-Epithel bis fast an das orif. ext. reicht. — In den Urethral-

schleimdrüschen eines Neugebornen fand ich etwas Glycogen vor, dagegen konnte ich im Epithel der Harnröhre selbst, als auch in der Harnblase, gleichwie bei Erwachsenen keine Reaction bemerken. In allen übrigen, bisher nicht erwähnten Schleimhäuten, die geschichtetes Pflasterepithel tragen, sowie in der Epidermis u. s. w., konnte kein Glycogen nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der Epithelialzelle habe ich noch Einiges hinzuzufügen. Der Zellkern zeigte nirgends irgend welche Reaktion. Was eine Zellmembran betrifft, so konnte eine solche, Dank der gefärbten Glycogensubstanz, in den mittleren Zellschichten oft sehr deutlich wahrgenommen werden. Die Gestalt der glycogenhaltigen Zelle war die der normalen, es sei denn, dass diese, entsprechend dem Sitze der Glycogenmasse, etwas vorgebuchtet war. —

Gehen wir nun zu den Cancroiden über. Untersucht habe ich Lippen- und Zungencaneroide, Carcinome der Glans penis, Vulva, Vagina und Portio vaginalis, ferner Papillome und Condylome.

Bei der Beschreibung des Glycogens in den Lippencancroiden, will ich, der besseren Uebersicht wegen, die drei untersuchten Theile derselben: Schleimhaut, Haare und Cancroid-Masse auseinanderhalten.

Schleimhaut. Das Verhalten des Glycogens in dieser ist dem der normalen Schleimhaut analog. Das Epithelium selbst wird gegen die Krebsmasse immer mächtiger, die interpapillären Zapfen immer unregelmässiger — im Ganzen aber breiter und länger und die Zellen von ihrem normalen Verhalten immer abweichender. Die Zellkerne zeigen auch hier keine Reaction; in der Nachbarschaft des Krebses nehmen sie eine helle, homogene, bläschenförmige Beschaffenheit an und oft ist um dieses bläschenformige Gebilde ein feiner gelblicher Saum bemerkbar.

Haare. Nur Untersuchungen an grösseren Haaren haben das Vorhandensein von Glycogen zu Tage gefördert, während kleinere dasselbe nur ausnahmsweise zeigten. Betrachten wir uns die Querschnitte der Haarbälge, so überzeugen wir uns, dass die innere Wurzelscheide keine Spur von Glycogen erkennen lässt und derselben bei Jodeinwirkung die charak-

teristische Glycogenreaktion vollkommen abgeht. Anders verhält es sich mit der äusseren Wurzelscheide. Hier sieht man, dass fast überall diese in ihrer ganzen Dicke, oft mit sammt ihrer Zylinderzellenschicht „weinroth" gefärbt ist; ich sagte von der letzteren „oft", da es Fälle gibt, wo an ihr von Glycogen nichts wahrzunehmen ist. Gleichwie bei der Schleimhaut — verbreitet sich die Reaction auch hier nicht über die ganze Zelle, oder wenigstens selten, und wenn dies geschieht, so doch ungleichmässig, am häufigsten aber nur auf einen Theil derselben. Im letzteren Falle begegnen wir der Glycogensubstanz bei allen Zellen an einer und derselben Seite, meist in Gestalt eines Halbmondes, dessen Concavität gegen den Haarschaft gerichtet ist; zuweilen besitzt die Zelle ausser diesem scharf ausgeprägten Halbmonde noch einen leichten Anflug von Glycogen, der den übrigen Theil der Zelle einnimmt. Viele Haarbälge zeigten statt des gewöhnlichen Verhaltens der inneren Wurzelscheide eine eigenthümliche Veränderung: an Stelle der normalen Hyxley'schen Membran tritt eine von Fetttröpfchen erfüllte, an die Cuticula sich anschliessende Schicht. Wenn man nun Längsschnitte der Haarbälge anfertigt, so findet man, dass die Glycogenreaction sich nur auf die untere Hälfte des Balges, resp. der Schleimschicht erstreckt, und nirgends bis zur Einmündungsstelle der Haarbalgdrüse reicht. Die die Haarpapille deckenden Zellen besitzen kein Glycogen. Ziemlich häufig trifft man das Glycogen in den Zellen der Haarmarksubstanz vor, selten in den Zellen des Haarkolbens. An einem Längsschnitte konnte ich deutlich wahrnehmen, wie nach dem Grunde des Haarbalgs hin, die erwähnte Fettkörnerschicht allmälig die Hyxleysche Membran vertrat — anfangs nebeneinanderlaufend, bald jedoch, wo nur eine dünne Lage der Schleimschichtszellen übriggeblieben, allein das Feld behauptend.

Was den Zellkern anbetrifft, so konnte man auch hier, wie anderswo, keine Spur von einer Glycogenreaction entdecken, und ward derselbe oft von einem glänzenden Hofe umgeben angetroffen. —

Cancroid. Im Allgemeinen muss ich die Thatsache hervorheben, dass überall dort, wo sich die Krebswucherung

durch grosse und breite Epithelialzapfen auszeichnete und das bindegewebige Stroma an Mächtigkeit zurücktrat, Glycogen in viel grösserer Menge vorhanden war, als dort, wo die Zapfen klein und schmal waren, und als dort, wo die Epithelialmassen zu mehr oder weniger grösseren Haufen geballt, locker in ihren Aveolen lagen. Auch die concentrisch geschichteten Krebszellen — Cancroidperlen enthalten Glycogen, jedoch meist spärlich. Wie bei der Schleimhaut, tritt auch hier, in den Zapfen, das Glycogen vorzugsweise in den mittleren Zellschichten auf; weder in der Zylinderzellschicht, noch in den dieser angrenzenden Zelllagen stösst man auf Glycogen. Die oberflächlichsten verhornten Zellschichten des Cancroids besitzen kein Glycogen. Die Reaction sieht man unregelmässiger auftreten, als in der Schleimhaut, im Ganzen jedoch sind die Verhältnisse des Auftretens und Verhaltens des Glycogens gegenüber den Zellen die gleichen. Was die Concroidkugeln anlangt, so erscheint unsere Substanz in den verschiedensten Schichten derselben, meist jedoch in den peripherischen Lagen — oft in Gestalt von Halbmonden, deren Concavität gegen das Centrum der Epithelialperle gerichtet ist; wo die Zellen verhornt sind, ist kein Glycogen vorhanden. Wenn wir die Zellen der Zapfen betrachten, so finden wir, dass die der Zylinderzellenschicht zunächst gelegenen Zellen von rundlicher Form sind, weiter gegen die verhornten Lagen hin eine ovale, dann rhombenartige Gestalt annehmen; diese letzteren, glycogenhaltigen Zellen, enthalten an einigen Cancroiden kleine, unregelmässige Kerne, die in einer ovalen Höhle eingeschlossen liegen. Einige Zellen besitzen gar keine Kerne, statt dessen nur die Höhle, durch welche zuweilen grünliche Stränge ausgespannt sind, ähnlich Resten geborstener Membranen. An einem Cancroid zeigte sich die Reaction nicht nur in den grösseren, sondern auch in den kleineren Epithelialzapfen; die Zellen waren hier sehr verdickt und hatten einen Kern, der eine doppelte, glänzende Contour besass; zuweilen war der Kern dabei wohl erhalten, meistens aber nahm seine Stelle eine unregelmässig geformte körnige Masse ein; noch in anderen Fällen waren nur ein oder mehrere Körnchen geblieben; endlich traf man statt der

Kerne nur helle, bläschenförmige Gebilde von der Form jener an. Dort, wo die Zellen glycogenhaltig waren, konnte man oft sehr deutlich einen gelblichen Saum erkennen, der wohl der optische Ausdruck einer Membram war. Meist sahen die Zellen, die Glycogen enthielten, glattrandig oder feinkörnig umrandet aus, doch auch waren an ihnen hin und wieder Zähnelungen sichtbar. —

An den Cancroiden der Zunge zeigte die dem eigentlichen Krebsgewebe angrenzende Schleimhaut eine intensive Glycogenreaction; an einer Zunge war das Epithelium so stark glycogenhaltig, dass schon mit freiem Auge auf den der Jodwirkung ausgesetzten Schnitten die interpapillären Zapfen als tief braunrothe Streifen erkannt werden konnten.

Die Schleimhaut eines anderen Zungenkrebses zeichnete sich dadurch aus, dass die Glycogensubstanz durchweg aus kleinen und grossen transparenten, farblosen und glänzenden Tropfen bestand. Die Zellen, deren Kerne relativ klein waren, waren dabei von ausserordentlich hellem Aussehen — nur hie und da Protoplasmakörnchen; manche dieser Tropfen waren sehr gross, so dass zwei oder drei derselben die ganze Zelle ausfüllten. Eine Membram war an den Zellen erkenntlich. Die interpapillären Zapfen der Mucosa gewannen gegen die Krebsmasse hin bedeutend an Mächtigkeit. Bei Untersuchung der letzteren ergab es sich, dass dort, wo die Zellwucherung in Form grosser und breiter Einsenkungen erfolgt, wir viel mehr Glycogen zu erwarten haben, als dort, wo die Zellstränge schmal und klein sind und das Stroma über die Epithelialwucherung die Oberhand gewinnt; mit der Kleinheit der Zapfen geht eine geringe Grösse der Zellen einher und nur verhältnissmässig grosse Zellen bilden den Sitz des Glycogens. Von den vier Zungenkrebsen, die ich untersucht, fanden sich nur an einem breite und grosse Zapfen, und dieser zeichnete sich durch eine exquisite Glycogenreaction aus, während die übrigen, da sie einen entgegengesetzten Charakter zeigten, wenig oder gar kein Glycogen besassen. Auch die Cancroidperlen enthielten bald Glycogen, bald nicht. —

Carcinomatöses Papillom der Glans Penis. Die ganze Eichel war in papillare Wucherungen eingehüllt, zugleich wuchsen

aber auch in die Tiefe des Gewebes mächtige Epithelialmassen hinein. Das Gewebe der einzelnen rundlichen, gestielt aufsitzenden Wucherungen, bestand vorzugsweise nur aus Epithelialmassen, mit nur wenig dazwischenliegendem zellig infiltrirtem Bindegewebe. Wie vorauszusehen, war hier die Reaction sehr intensiv vorgefunden. Die Zellen, die das Glycogen zuweilen seitlich, meist in ihrer unteren Hälfte stark aufgequollen und allseitig scharf halbmondförmig umschrieben enthielten, waren mit stattlichen, nicht so dicht, wie gewöhnlich beisammenstehenden „Riffen" ausgestattet. Eine deutliche Zellmembran war überall zu konstatiren; statt der normalen Kerne, sah man oft Hohlräume und in diesen kleine grünliche Körperchen. Durch einen grossen Glycogengehalt haben sich auch die Perlenkugeln ausgezeichnet. Die gleichen Verhältnisse im Verhalten des Glycogens u. s. w., liessen sich auch bei der das eigentliche Eichelgewebe durchsetzenden Krebsmasse nachweisen. In der Nähe des Krebses, unweit des Ueberganges auf die innere Lamelle der Vorhaut, besass, entgegengesetzt dem normalen Verhalten, die hier sehr verdickt gewesene Schleimschicht der Eichelhaut — Glycogen; den gleichen Befund bot uns auch die Schleimschicht der Epidermis des stark verdickten Praeputium dar. In der Schleimhaut der Urethra fand ich auch Glycogen, aber erst da, wo das Cylinderepithel dem geschichteten Pflasterepithel zu weichen beginnt, also in nächster Nähe der Urethralmündung; es war aber hier die Schleimhaut nicht normal, sondern krebsig entartet. —

Krebs der grossen Schaamlippen. In der Nähe des Cancroids fand ich in der Schleimschicht der Epidermis ziemlich viel Glycogen. Betreffs der Haare konnte ich mich hier von einem Verhalten des Glycogens überzeugen, dem ich bis jetzt nirgends begegnet, nämlich dass die äussere Haarwurzelscheide von ihrer Einstülpung bis an den Grund des Balges glycogenhaltig war; nur die mittleren Zellschichten zeigten die Reaction. An einem Haarbalg traf ich die Substanz in Form von Tropfen an, die in ausgeprägten Riffzellen gelegen, den Kern umlagerten, zuweilen den letzteren auch ganz verdeckten. Die Krebsmasse selbst bestand aus zahlreichen und schmalen Zellsträngen; ausser dieser mehr compacten Zellwucherung, war

das bindegewebige Stroma nach allen Richtungen von Zellnestern durchsetzt, in welch' letzteren die Zellen unregelmässig zusammengeballt lagen. Es liess sich das Glycogen in diesen Zellmassen nur in geringer Menge nachweisen. In einem anderen untersuchten carcinoma vulvae waren wohl die Epithelialzapfen gross und breit, die Zellen aber klein; diese besassen relativ grosse Kerne und wenig Protoplasma. Entsprechend dem Befunde, trat die Reaction äusserst spärlich auf; nur in grösseren Zellen zeigte sich eine solche. —

Krebs der Vagina. Die in nächster Nähe des Cancroids befindliche Schleimhaut zeichnete sich durch eine ausserordentliche intensive Reaction aus; die mittleren Zellschichten boten nach stattgehabter Jodeinwirkung, bei schwacher Vergrösserung, das Bild einer braunroth gefärbten Zone dar, die nach oben, wie nach unten, in hellere Partieen hinüberstach. Die länglich ovalen Zellen enthielten die Glycogensubstanz in der charakteristischen halbmondförmigen Ausbreitung. Die Krebsmasse bestand aus unregelmässigen, zu Nestern zusammengeballten Epithelialmassen; eine Reaction liess sich nicht wahrnehmen. —

Krebs der Portio vaginalis uteri. Auch hier war das benachbarte Schleimhautepithelium sehr reich an Glycogen, die Krebszellen dagegen sehr arm daran. In das bindegewebige Stroma waren Zellnester eingesprengt, die locker in ihren Alveolen lagen. Die Zellen dieser Epithelialnester enthielten relativ grosse Kerne und wenig Protoplasma, so dass ein Bild von lauter Kernen entstand. —

Spitzes Kondylom von der Innenfläche des Oberschenkels. Die betreffende Geschwulst hatte ein blumenkohlähnliches Aussehen in Folge der stark hyperplastischen Hautpapillen, von denen fast jede einzelne einen besonderen dicken Epidermoidalüberzug erhielt; eine vorwiegende Entwickelung besass die Schleimschicht. Die oberflächlichen, sowie die in den Furchen zwischen den Papillen sich befindenden Zellschichten, repräsentirten sich im Zustande der Verhornung; trotzdem sah man hier die Reaction deutlich, und zwar, da die einzelnen Zellgrenzen in der Verhornung verwischt waren, in Form von Streifen; jedoch nicht überall. Am mächtigsten sah man aber das Glycogen in den grossen polygonalen, sehr oft doppel-

kernigen Zellen der hyperplastischen Schleimschicht auftreten; unter Einwirkung einer schwachen Jodlösung erschien jenes in Gestalt schöner, glänzender, braunrother Halbmonde. Bei noch einigen anderen untersuchten Papillomen und Kondylomen, habe ich, je nach dem Charakter der Zellenwucherung und Grösse der Zellen, viel oder wenig Glycogen angetroffen. Fasse ich nun überhaupt die Ergebnisse des Auftretens des Glycogens in den Cancroiden zusammen, so komme ich zu folgenden Schlüssen:

*Ueberall da, wo eine üppige Krebswucherung besteht, wo wir grosse Epithelialzapfen, die aus verschiedenartig gestalteten grossen Zellen zusammengesetzt sind, vor uns haben, mit einem Wort, wo die „infiltrirte Epithelialkrebsform" vorliegt, finden wir Glycogen. Wenig oder gar kein Glycogen sehen wir in den „flachen Epithelialkrebsen", insbesondere, wenn diese von der Cutis ausgehen; die Zellencylinder sind schmal, gehen nicht weit in die Tiefe und die Zellen derselben sind von geringen Dimensionen und von rundlicher Form. Dann endlich erscheint das Glycogen überall da in geringer Menge, wo sich schon des Cancroids regressive Metamorphosen, als Verfettung, Verhornung u. s. w. bemächtigt haben.* Am mächtigsten habe ich das Glycogen in den Formen des Cancroids gefunden, wo dieses mit papillären Wucherungen kombinirt war.

Da ich an den normalen Schleimhäuten abgemagerter Individuen relativ wenig Glycogen gefunden hatte, so war es wohl gerechtfertigt zu untersuchen, ob nicht auch das Glycogen, wie das Fett, bei Abmagerung schwinde. Nach Untersuchung einer ziemlich grossen Anzahl von Oesophageal- und Zungenschleimhäuten und noch einiger anderer, ergab es sich, dass in der That *bei schlechtem Ernährungszustande das Glycogen schwindet, jedoch nicht in allen Schleimhäuten eines und desselben Individuums gleichmässig*, so dass z. B. im Oesophagus wenig oder gar kein Glycogen, in der Zunge aber noch ziemlich viel davon vorhanden ist. —

Dass die in den Zellen gewisser Schleimhäute und Cancroide vorkommende glänzende, farblose und transparente Substanz auch wirklich Glycogen sei, ergiebt sich aus folg.:

1. Ich hatte von einem spitzen Condylome und einer

normalen Unterlippe, die, beide in Weingeist erhärtet, sehr stark glycogenhaltig waren, mikroskopische Schnitte angefertigt und diese 2mal 24 Stunden im Wasser liegen lassen, — der Befund war der, dass die betreffende Substand verschwunden, sich also aufgelöst hatte.

2. Das Glycogen schwindet an den mikroskopischen Präparaten bei längerer Conservirung in Glycerin, löst sich also in letzterem auf. Einige Wochen oder Monate genügen, um dieses Resultat zu erhalten.

3. Um sicher zu sein, dass unsere Substanz nicht Fett sei, legte ich einige Schnitte nach vorheriger Entwässerung durch absoluten Alkohol in Aether; nach Verlauf von 24 Stunden hatte sich das muthmassliche Fett nicht aufgelöst.

4. Gegen Amyloid spricht der Umstand, dass die Substanz im Wasser und Glycerin löslich und bei Anwendung von Anilin keine Amyloidreaction erhältlich ist.

5. Da, wie bekannt, das Glycogen mit Speichel versetzt in Traubenzucker übergeführt wird, habe ich, mich dieser Thatsache bedienend, feine Schnitte an glycogenhaltigen Schleimhautpartieen gemacht, mich von der Anwesenheit des Glycogens durch eine mikroskopische Untersuchung überzeugt und dann die Einwirkung des Speichels unter dem Mikroskop beobachtet. Ich konnte nun sehen, wie die Jodfarbe immer schwächer wurde, bis sie endlich, ungefähr nach einer Viertelstunde, vollkommen verschwand und auch durch Jod nicht wieder hervorgebracht werden konnte. Es war dieser Schwund nicht auf die Wirkung des Wassers zu beziehen, da dazu, wie schon erwähnt, viel mehr Zeit erforderlich ist. —